

s pn=jp 68019935

S1 1 PN=JP 68019935

t 1/3,ba/all

1/3,BA/1

DIALOG(R)File 352:DERWENT WPI

(c)1999 Derwent Info Ltd. All rts. reserv.

000520095

WPI Acc No: 66-20642F/196800

Substd biphenylacetic acids anti-inflammatory

Patent Assignee: MERCK & CO INC (MERI)

Number of Countries: 010 Number of Patents: 017

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Main IPC	Week
ZA 6504206	A						196800 B
AU 6562106	A						196801
BE 669347	A						196801
FR 1460659	A						196801
GB 1116432	A						196801
GB 1116433	A						196801
GB 1116434	A						196801
GB 1116435	A						196801
<u>JP 68019935</u>	B						196801
NL 6511845	A						196801
CA 842277	A						197021
CH 490309	A						197029
FR 7007	M						197044

FR 7008	M	197044
FR 7047	M	197044
FR 7048	M	197044
<u>US 3624142</u>	<u>A</u>	197201

Priority Applications (No Type Date): US 64395553 A 19640910

Abstract (Basic): ZA 6504206 A

(A) substd. biphenylacetic acids of general formulae (I) - (IV).

where R' = H

R2 = lower alkyl, lower alkenyl, lower alkynyl, or halo-lower alkyl, or

R' and R2 together are=CH2, =CHCH3, or form a cyclopropyl ring with the alpha- C atom.

R3 and R4 = H, lower alkyl, halogen, -C(Hal)3, lower alkyl-S-, SH, NH2, N(lower alkyl)2, CN, NO2, CONH2, -CON(lower alkyl)2, NH(lower acyl), -SO2 lower alkyl, -SO2N (lower alkyl)2, Ph, COCF3, COCH3, or F3CS-.

R5 = halogen, lower alkyl-O-, or lower alkyl

R6 = H, or (if R5 is lower alkyl) lower alkyl

n and m = 0-2 but both cannot be 0 or 2 at the same time.

X = CO2H or CO2R, , CH2OH, CH2OR6, CHO, or CH(OR7)2.

where R = alkyl, alkenyl, alkynyl, cycloalkyl, Ph, alkanoylaminophenyl, carboxyphenyl, carboxamidophenyl, alkoxyalkyl, polyalkoxyalkyl, polyhydroxyalkyl, or (alkyl)2-N-alkyl-

and Y and Z (indep.) = H, alkyl opt. substd. by one or more OH, phenylalkyl, Ph opt. substd. by Oalkyl, halogen or CF3, cyclohexyl, carboxymethyl, 1-carboxy-3-carbamyl-propyl, N:N(lower

alkyl)2-carboxamidomethyl, N:N(alkyl)2-alkyl-, N(alkyl)-pyrrolidyl or N(alkyl)-pyrrolidyl-alkyl, or together with the N atom, = morpholino, pyrazino, N-alkyl pyrazino, N-phenyl-pyrazino, N-hydroxyethyl pyrazino, piperidino, or pyrrolidino.

R6 and R7 = alkyl

(B) Non-toxic salts of I-IV where X = CO₂H.

(a) Anti-inflammatories, (b) Some have anti-pyretic, analgesic, cholesterol inhibiting, and fatty acid synthesis inhibiting activity.

Used orally; dose = 1-2000 mg.

16 D 1
(30 B 0)
(30 B 4)

特 許 公 報

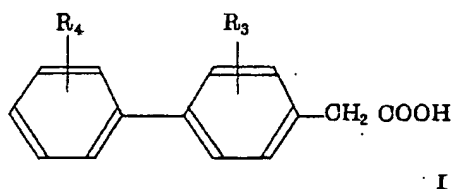
特 許 出 願 公 告
昭 43-19935
公 告 昭 43. 8. 28
(全 3 頁)

置換ビフェニル酢酸の製法

特 願 昭 40-55236
出 願 日 昭 40. 9. 10
優先権主張 1964. 9. 10 (アメリカ国)
395553
発 明 者 ツン・ユン・シエン
アメリカ合衆国ニュージャージー・
ウエストフィールド・タマクエス・
ウエイ728
同 コンラド・ピーター・ドーン二世
アメリカ合衆国ニュージャージー・
ブレインフィールド・フアーンウ
ッド・アヴェニュー972
同 ブルース・エドワード・ウィッツ
エル
アメリカ合衆国マサチューセツツ・
フレイミングム・スロアン・ドラ
イヴ17
出 願 人 メルク・エンド・カムパニー・イン
コーポレーテッド
アメリカ合衆国ニュージャージー・
ロホウエーイースト・リンカーンア
ヴェニュー126
代 表 者 ステファン・ジー・ゼレツナツク
代 理 人 弁理士 岡部正夫

発明の詳細な説明

本発明は新規なビフェニル脂肪族酸を製造する方法に関するものである。さらに詳しくは、本発明は置換ビフェニル酢酸を製造する方法に関するものである。また、さらに詳しくは、本発明の範囲に包含される化合物は次の構造式によつて示すことができる。

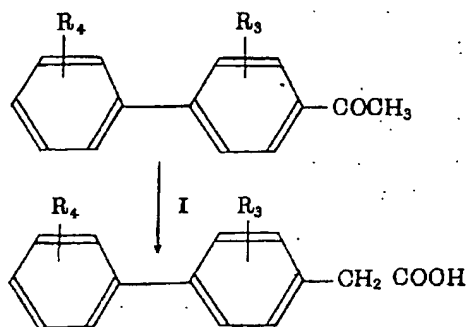


R₃ および R₄ は、水素、低級アルキル（メチル、エチル、プロピル、ブチル等のような）、またはハロゲンである。式 I において、R₃ および R₄ の少なくとも1つは、常に水素以外でなければならない。R₃ および R₄ は水素、ハロゲン（例えば塩素、弗素および臭素）、または低級アルキル（例えばメチル、エチル、ブチル）である。

本発明の範囲に包含される代表的な化合物は、2-クロロ-4'-ビフェニル酢酸、2-メチル-4'-ビフェニル酢酸、4'-クロロ-4-ビフェニル酢酸、4'-ブromo-4-ビフェニル酢酸、4'-フルオロ-4-ビフェニル酢酸を包含する。

本発明者等は、前述した化合物は高度な抗炎症活性度を有しそして肉芽腫組織形成の防止および阻止に有効であるということを知つた。前述した化合物のあるものは、この活性度を高度に有しておりそして関節炎および皮膚病および抗炎症剤による治療に相当する同様な病気の治療に価値あるものである。さらに、本発明の化合物は有用な程度の解熱活性度、鎮痛活性度、コレステロール阻止を有しそしてまた脂肪酸合成阻止を示す。これらの目的に対して、これらの化合物は、普通、錠剤あるいはカプセルとして経口的に投与される。勿論、最適の使用量は、使用される特定の化合物および治療される病気の型および程度によつてきまってくる。このような方法で使用される本発明のこれらの化合物の最適の量は使用される化合物および治療される病気の特定の型によつてきまってくるが、特定の化合物の活性度および患者の副反応感受性によつて1日当り1~2000mgの範囲の好適な化合物の経口的使用量が関節炎の抑制に有用である。

本発明の化合物の製造法を以下に説明する。



この方法においては、*p*-フェニルアセトフェノンを加圧下上昇せる温度において少なくとも数時間ジオキサンあるいはピリジンのような不活性溶剤中で多硫化アンモニウムと反応せしめて所望の酸を得ることができる。あるいはそのようにする代りに、上昇せる温度においてこの工程を硫黄をもつて有機アミン中で実施し次に形成したチオアミドを適当な温度においてアルカリあるいはアルカリ土類塩基で加水分解することが好適である。この反応において溶剤として使用される好適なアミンは、一般にジメチルアミン、モルフォリン、メチルアミン、ピペリジンおよび無水のアンモニア特にモルフォリンである。反応はいずれかの適当な上昇せる温度好適には系の還流温度あるいはその付近の温度で実施される（低沸点アミンを使用する場合はボンベが使用される。）。次の加水分解は好適には上昇せる温度で水酸化ナトリウムあるいは水酸化カリウムのような塩基を使用して実施される。

次に本発明の実施例を示す。

例 1

3-メチル-4-ビフェニル酢酸

2'-メチル-4'-フェニルアセトフェノン 3.5g、硫黄 1.03g およびモルフォリン 8ml の混合物を窒素下で一夜還流する。次に溶液に 15% 水酸化カリウム 10.5ml を加え次に反応混合物をさらに 16 時間還流せしめる。次に反応混合物を熱時濾過し次に濾液を濃塩酸で酸性にする。次に、混合物を濾過し次にケーキを水 (2 × 10ml) で洗浄する。ケーキをエタノール約 500ml に入れ、混合物を数分沸騰せしめ次に濾過する。濾液を真空中で少容量となす。次に溶液を加熱しそれから溶液が濁るまで水を加える。次に混合物を冷却濾過する。このようにして得られたケーキをクロロフォルムにとし、次に溶液を蒸発せしめて少容量にする。次に溶液を過剰の石油エーテルでうすめ、一夜冷却し、濾過し次に固体を石油エーテルで洗浄しそれから空気乾燥して融点 138~140℃ の 3-メチル-4-ビフェニル酢酸を得る。

3'-メチル-4'-フェニルアセトフェノン、2'-クロロ-4'-フェニルアセトフェノン、4'-(*p*-ブロモフェニル)-アセトフェノンおよび 4'-(*p*-メチルフェニル)-アセトフェノンを上記例における 2'-メチル-4'-フェニルアセトフェノンの代りに使用すると 2-メチル-4-ビフェニル酢酸 (融点 110.5~111.5

℃)、2-クロロ-4-ビフェニル酢酸 (融点 102.5~104℃)、4'-ブロモ-4-ビフェニル酢酸 (融点 175~177℃)、4'-メチル-4-ビフェニル酢酸 (融点 178~180℃) および 4'-クロロ-4-ビフェニル酢酸 (融点 158~160℃) が得られる。

同様にして、融点 161~164℃ の 4'-フルオロ-4-ビフェニル酢酸が得られる。

例 2

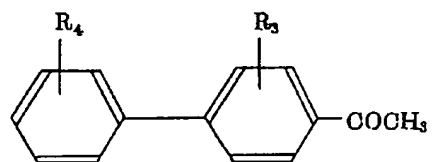
2'-クロロ-4-ビフェニル酢酸

2'-クロロ-4-ビフェニルメチルケトン

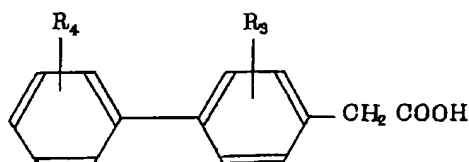
3.8g、硫黄 1.03g およびモルフォリン 8ml の混合物を窒素で 16 時間還流する。反応混合物に 15% 水酸化カリウム 10.5ml を加え次に反応混合物をさらに 16 時間還流せしめる。次に反応混合物を熱時濾過し次に濾液を濃塩酸で酸性にし次に冷却する。反応混合物を濾過し、ケーキを水で洗浄し次に最少量のクロロフォルムに溶解する。次にクロロフォルム溶液を少容量となし次に過剰の石油エーテルを加える。結晶化がはじまった後に、混合物を氷浴中で冷却し、濾過し次にこのようにして得られた固体を石油エーテルで洗浄し次に空気乾燥して融点 121~123℃ の 2'-クロロ-4-ビフェニル酢酸を得る。

特許請求の範囲

1 式



〔式中 R_3 および R_4 は水素、低級アルキル、またはハロゲンを示し、 R_3 および R_4 の少なくとも 1 つは常に水素以外のものである。〕のビフェニルケトンを上昇せる温度で多硫化アンモニウムと反応せしめるかまたは上昇せる温度で有機アミン中で硫黄と反応させ次にアルカリまたはアルカリ土類塩基で加水分解せしめることを特徴とする式



(3)

特公 昭43-19935

(式中 R_3 および R_4 は前述したものと同意義を 有す。) の 4-ビフェニル化合物の製法。